ITEM 294 : CANCER DE L'ENFANT

Cancer de l'enfant : rare = 0,5% des cancers, **1700/an** en France, légère prédominance masculine (1,2)
- 2ème cause de mortalité chez l'enfant (après les accidents), de meilleur pronostic que l'adulte : taux de guérison = 80%
- Majoritairement de survenue sporadique, faible proportion < 5% dans un cadre de prédisposition génétique

Epidémio

- **Leucémie aiguë = 30%** - **Tumeur cérébrale = 20%** - **Lymphome = 10%**	- **Neuroblastome** = 9% - **Néphroblastome** = 8% - **Sarcome des tissus mous** = 7%	- **Tumeur osseuse** = 5% - **Tumeur germinale** = 4% - **Rétinoblastome** = 3%	- **Hépatoblastome** = 2% - Autres = 2%

- **< 5 ans** : surtout leucémie aiguë, tumeur embryonnaire et certaines tumeurs cérébrales (médulloblastome, gliome)
- **> 10 ans** : tumeurs cérébrales (gliome, médulloblastome), sarcome osseux (ostéosarcome, sarcome d'Ewing) et des tissus mous (rhabdomyosarcome ou autre), lymphome, tumeur germinale maligne (surtout gonadique)

FdR

- Antécédents familiaux (notamment dans la fratrie)
- Anomalie génétique : - Chromosomique : **trisomie 21** (↗ risque de leucémie aiguë)
  - Mutation : **neurofibromatose** 1 et 2 (SNC), **rétinoblastome** à transmission autosomique dominante, **néphroblastome** (gène WT1), **polypose adénomateuse familiale** (gène APC)
- Syndrome prédisposant : - **Li-Fraumeni** : lymphome, tumeur osseuse, des tissus mous, du SNC, corticosurrénalome
  - **Beckwit-Wiedemann** : néphroblastome, hépatoblastome
- Infection : **VHB** (hépatocarcinome), **VIH** (lymphome, sarcome de Kaposi), **EBV** (lymphome de Burkitt)
- Iatrogène : **radiations ionisantes** à fortes doses, **Distilbène®** (ADK à cellules claires du vagin)

Diagnostic

SF

Signes généraux	- **AEG, asthénie, anorexie, amaigrissement**
Signes directs	- **Masse abdominale** : - **Rétropéritonéale** : néphroblastome, neuroblastome - **Intrapéritonéale** : lymphome de Burkitt, hépatoblastome - **Tuméfaction osseuse, douleur osseuse, fracture** : tumeur osseuse, leucémie - **Tuméfaction des tissus mous** : sarcome (rhabdomyosarcome le plus souvent)
Douleur	- **Douleur =** intense, chronique, mal soulagée par les antalgiques standards
Signes spécifiques	- **Hématurie, hémorragie intra-abdominale** : néphroblastome - **Signes neurologiques (HTIC, crise d'épilepsie)** : tumeur du SNC primitive, MT cérébrale - **Signe hématologique** = **anémie, hémorragie, ADP, splénomégalie** : leucémie, lymphome, envahissement médullaire métastatique d'un neuroblastome ou sarcome d'Ewing - **Signe oculaire** = **leucocorie** (reflet blanc pupillaire), **strabisme**, **amblyopie** : rétinoblastome - **Exophtalmie** : métastase orbitaire, sarcome
Complication d'un cancer	= **Fracture pathologique, compression médullaire, compression d'un organe de voisinage, métastase symptomatique, hypercalcémie, syndrome paranéoplasique**

SC

- **Examen pédiatrique** : recherche d'un retard staturo-pondéral (poids, taille), ↗ périmètre crânien et/ou bombement de la fontanelle (tumeur cérébrale), ↗ du périmètre abdominal

PC

Bio	- **NFS** : recherche de cytopénie ou pancytopénie (leucémie, envahissement médullaire néoplasique) - **Calcémie** : hypercalcémie par lyse osseuse ou syndrome paranéoplasique (sécrétion de PTHrp) - **α-FP** : tumeur germinale (vitelline), hépatoblastome - **hCG** : tumeur germinale (choriocarcinome) - **LDH** : marqueur pronostique du neuroblastome, du sarcome d'Ewing et des hémopathies - **Métabolite des catécholamines urinaires (VMA, HVA) et dopamine urinaire** : ↗ dans les neuroblastomes
Imagerie	- Rx : - **RP** : MT osseuse, adénopathie médiastinale - **Rx osseuse** : fracture, tumeur osseuse - **ASP** : **fines calcifications** en cas de neuroblastome - **Echo-Doppler** : toute masse abdominale chez l'enfant doit être explorée par une échographie précise - **TDM** : souvent indispensable quel que soit la tumeur - **IRM** : tumeur osseuse, tumeur des tissus mous, tumeur cérébrale - **Scintigraphie osseuse** : si point d'appel de métastase osseuse ou bilan d'extension d'une tumeur osseuse maligne primitive, ostéosarcome, sarcome d'Ewing - **Scintigraphie au MIBG** : bilan d'extension du neuroblastome - **TEP-scan** : exploration des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens et des sarcomes

	Anapath	- **Ponction-biopsie tumorale** avec examen anatomopathologique : diagnostic positif - **Biopsie ostéomédullaire** (sarcome d'Ewing, neuroblastome) : recherche d'envahissement médullaire - Myélogramme : leucémie ➝ Biopsie contre-indiquée en cas de néphroblastome (risque de dissémination tumorale) ➝ **Biopsie osseuse** en urgence si forte suspicion radiologique de tumeur osseuse primitive maligne
TTT	Mesures initiales	= Prise en charge multidisciplinaire, en centre spécialisé de cancérologie pédiatrique : - Après **accord parental de soins** et **consentement écrit des parents** - Après certitude diagnostique (histologique), RCP et inclusion dans un protocole de recherche si possible **- Consultation d'annonce** : information de l'enfant et de la famille, mise en place du PPS
	Chimiothérapie	➝ Les cancers de l'enfant sont globalement très chimio-sensibles - Toxicité identique à l'adulte - Effets secondaires liés à la survie prolongée après chimiothérapie : **stérilité, cancer 2^{ndre} chimio-induit, syndrome myélodysplasique**, **insuffisance d'organe à long terme** (cardiaque, rénale, respiratoire)
	Radiothérapie	= Peut être associée à la chimiothérapie, de moins en moins utilisée : nombreuses séquelles chez l'enfant - **Cancer radio-induit** : **tumeur solide, hémopathie** - Au niveau cérébral : **séquelles neuropsychologiques, radionécrose, insuffisance endocrine** - Au niveau génital : **stérilité** - Au niveau osseux : **fragilité osseuse, ostéoradionécrose, retard de croissance**
	Stratégie générale	- **Chimiothérapie néoadjuvante afin de réduire le volume tumoral / dose d'irradiation ++** - **Chirurgie d'exérèse carcinologique monobloc** avec **curage ganglionnaire** si possible - Traitement adjuvant : **chimiothérapie ± radiothérapie**
	Mesures associées	- Commune avec les cancers de l'adulte : traitement symptomatique (antalgique, PEC nutritionnelle…), soutien psychologique de l'enfant et de la famille, ALD 30 (PEC 100%) - Mise au point d'un **projet d'accueil individualisé** (**PAI**) permettant d'adapter la scolarité à l'état de santé - Surveillance au long cours indispensable : rémission, guérison, rechute, séquelles

NEPHROBLASTOME

Néphroblastome = **tumeur de Wilms** = tumeur embryonnaire d'origine rénale, très rapidement évolutive
- 8% des cancers de l'enfant, surtout chez les enfants de 6 mois à 5 ans, de bon pronostic (survie globale de 90%) – 120 cas/an
- FdR : - **Sporadique** dans 90% des cas
- **Anomalie congénitale** associée dans 10% des cas : **hémi-hypertrophie**, **aniridie**, **anomalies génito-urinaires**…

Diagnostic	SF	- **Masse abdominale rétropéritonéale**, unilatérale - **Douleur abdominale** (10% des cas) - **Hématurie** (10-15%) - Signes généraux : **fièvre, HTA, anémie**
	PC	- **Echo-Doppler abdominale** : localisation rétropéritonéale, déformant les contours du rein, extension (vaisseaux, ADP, MT hépatique), rein controlatéral - **Uroscanner** systématique : caractéristiques, extension, évaluation du rein controlatéral - **Dosage des métabolites urinaires des catécholamines** systématique : normal - Bilan d'extension à distance : - **TDM-TAP** ou **écho abdominale + RP** : MT pulmonaire (les plus fréquentes) - Sur signe d'appel : **scintigraphie osseuse, imagerie cérébrale** ➙ **Aucune indication de ponction-biopsie rénale** dans les formes typiques : tumeur vascularisée, fragile, très friable avec risque élevé de rupture et de dissémination
TTT		- **Chimiothérapie néoadjuvante** systématique : vincristine, actinomycine (+ adriamycine si M+) pendant 4-6 semaines ➙ Diminue le volume tumoral : ↘ le risque de rupture tumorale lors du geste chirurgical - **Chirurgie** : **néphrectomie totale** - **TTT adjuvant** : aucun dans les cas favorable, **chimiothérapie intense + radiothérapie** dans les cas défavorable ➙ Dans les formes bilatérales : traitement adapté au potentiel d'épargne néphronique par la chirurgie (le plus souvent néphrectomie partielle au moins d'un côté)

TUMEURS CEREBRALES

400 nouveaux cas par an – 1ère cause de tumeurs solides chez l'enfant

Diagnostic	Signe typique : HTIC avec céphalées et vomissements Formes frustres possibles➙Tout symptôme anormal ou persistant doit faire évoquer une tumeur cérébrale - Déficit visuel - Comitialité partielle - Signe de localisation neurologique… Confirmation diagnostique : IRM cérébrale + biopsie ou exérèse d'emblée avec anatomopathologie
TTT	**PEC thérapeutique** : Prise en charge de l'HTIC ➙transfert en neurochirurgie pour dérivation ventriculaire ou exérèse en urgence. Prise en charge spécifique : Traitement associant neurochirurgie, radiothérapie et traitement médicamenteux.
Suivi et pronostic	- Pronostic fonction du type histologique ➙ Mauvais pronostic si gliome du tronc cérébrale ou récidive - Suivi multidisciplinaire : . Endocrinologique si traitement de tumeur de la région sellaire après radiothérapie . ORL : tumeur fosse postérieure et toxicité des sels de platine et de la radiothérapie . Ophtalmologique : surveillance systématique si HTIC initiale . Orthopédique si irradiation spinale . Neuropédiatrique / Psychiatrie pour suivi du développement neurologique

NEUROBLASTOME

Neuroblastome = tumeur embryonnaire développée à partir des cellules de la crête neurale
- 9% des cancers de l'enfant, dans 90% des cas **entre 1 an et 6 ans**, pronostic plus sévère – 150 cas / an
- Localisation très variable (dans n'importe quelle partie du système nerveux sympathique) : **abdominale rétropéritonéale** (80%), **médiastinale**, ou plus rarement **cervicale, pelvienne**
- Diagnostic à un **stade métastatique** dans **50%** des cas : **envahissement médullaire, métastase osseuse, hépatique, cutanée**…

Diagnostic

C

Signes tumoraux

- Signes généraux : - **AEG**
  - **Anémie**
  - **HTA**
  - **Fièvre**

- Tumeur surrénale ou de ganglions sympathiques abdominal :
  - **Masse abdominale**
  - **Douleurs abdominales**
  - **HTA**

- Tumeur le long de la colonne vertébrale :
  - **Masse cervicale**
  - Découverte fortuite sur une RP
  - Signe de **compression médullaire** : tumeur en sablier avec prolongement dans le canal rachidien
  - Signe de **compression respiratoire** (rare)

Syndrome paranéoplasique

- **Syndrome opso-myoclonique** : ataxie avec myoclonies oculaires et mouvements anormaux
- **Diarrhée sécrétoire** par sécrétion de VIP

Métastase

- **Envahissement ostéomédullaire** : **douleur osseuse, compression radiculaire** ou **médullaire**
- **Syndrome de Hutchinson** (MT osseuse orbitaire) : **hématomes périorbitaires bilatéraux, exophtalmie**
- **Syndrome de Pepper** (MT hépatique et sous-cutanée) : **hépatomégalie majeure** chez un enfant < 6 ans associé à des **nodules sous-cutanés bleutés** enchâssés dans le derme

Bio

- **Dosage des métabolites urinaires des catécholamines** (**dopamines** et **dérivés** (**VMA, HVA**) rapportés à la créatininurie) : ↗ en cas de neuroblastome sécrétant (90% des cas), grande valeur diagnostique

PC

- **Echographie** : masse solide, extension (ADP, organes de voisinage)
- **TDM/IRM** systématique : extension locale de la tumeur
- Bilan d'extension : - **Biopsie ostéomédullaire**
  - **Scintigraphie au MIBG**
  - **PET-scanner** ou **scintigraphie au technétium** si forme ne fixant pas la MIBG (10% des cas)
- **Biopsie tumorale** (percutané, chirurgicale) : - Examen histologique : confirmation diagnostique, classification
  - Recherche **d'amplification de MYCN**
- **Bilan médullaire**

TTT

Stade localisé opérable (L1) sans FdR biologique

- **Chirurgie d'exérèse** seule

→ > 90% de survie

Stade localisé inopérable (L2)

- **Chimiothérapie néoadjuvante** : VP16/carboplatine, cyclophosphamide/anthracycline /vincristine)

± **Chirurgie d'exérèse** si possible

Stade métastatique > 1 an

- **Chimiothérapie d'induction**
- **Chirurgie d'exérèse** de la tumeur primitive
- **Chimiothérapie haute dose** suivie d'une **allogreffe de cellules souches hématopoïétiques**
- **Radiothérapie locale**
- **Traitement d'entretien** : **acide rétinoïque, immunothérapie**

→ **40%** de survie

Pronostic

- Facteurs pronostiques : - Age : meilleur pronostic < 18 mois
  - Extension (classification INRG) : - Evolution agressive dans les stades M (métastatiques)
    - Possible régression spontanée si MS (sd de Pepper)
  - Marqueurs biologiques : **amplification de l'oncogène N-MYC** de mauvais pronostic

LEUCEMIE AIGUË LYMPHOBLASTIQUE

Leucémie aiguë = cancer le plus fréquent de l'enfant (30%), lymphoblastique dans 80% des cas chez l'enfant
- 2 pics de fréquence : de **2 à 5 ans** (pic principal) et à **l'adolescence - 350 à 400 cas par an**

Diagnostic	C	**Insuffisance médullaire**	- **Anémie** : asthénie, pâleur, dyspnée - **Thrombopénie** : syndrome hémorragique cutanéo-muqueux, purpura pétéchial, ecchymoses diffuses ou de sites inhabituels, épistaxis, gingivorragies, hématurie… - **Neutropénie :** fièvre prolongée, angine récidivante ou ne cédant pas aux antibiotiques, aphtose
		Syndrome tumoral	- **Douleur osseuse** : enfant ne montant plus les escaliers, voulant être porté, boiterie… - **Hépatomégalie, splénomégalie, ADP périphérique**, **amygdalomégalie, gros testicule** - **Atteinte cutanée** (fréquente chez le nourrisson) : nodule induré bleuté - **Syndrome de leucostase** (leucocytes > 500 G/L) : hypoxie, trouble de conscience, priapisme - Complication : **syndrome cave supérieure, compression médullaire, atteinte neuro-méningée**
	PC	**NFS**	- **Forme hyperleucocytaire** avec **blastose sanguine** d'importance variable - **Forme pancytopénique sans blastes** ➙ Parfois normale : n'élimine pas le diagnostic
		Myélo-gramme	= Au niveau de l'épine iliaque postérieure, indispensable : **> 20%** de cellules blastiques - **Examen immuno-histo-chimique** : coloration négative par myélopéroxydase et estérases - **Identification de la classification FAB** : taille et régularité des cellules
		Autres examens diagnostiques	- **Immunophénotypage sur cellules médullaires en suspension en cytométrie de flux** : confirmation du caractère hématopoïétique de la prolifération (CD34), détermination du caractère B (80% : CD10, CD19, CD20, CD22, CD79a) ou caractère T (CD2, CD3, CD4, CD7, CD8) - **Caryotype hématologique médullaire** : ploïdie des cellules blastiques (normoploïdie (= 46 chromosomes), hypoploïdie ou hyperploïdie), anomalies structurales (délétions, inversions péricentriques, duplications, translocation) ± analyse en FISH - **Biologie moléculaire** : recherche de transcrit de fusion, marqueurs moléculaires de suivi (RC)
		Bilan d'extension	- **Ponction lombaire** systématique : recherche d'envahissement neuro-méningé (sensibilisé par la technique de concentration Cytospin®) - Imagerie : **RP** + **échographie abdominale** systématique ± **Echo testiculaire, IRM cérébrale…** selon contexte - **Syndrome de lyse** : hyperuricémie, hyperkaliémie, hypocalcémie, hyperphosphorémie
TTT	➙ Prise en charge en **milieu spécialisé pédiatrique**, décidée en **RCP** - Correction d'une urgence symptomatique - Prévention/prise en charge d'un syndrome de lyse tumorale : **hyperhydratation, hyperdiurèse, uricolytique (uricase)** - Pose d'un cathéter central - **Polychimiothérapie séquentielle intensive** : corticoïde, asparaginase, alcaloïde de pervenche, méthotrexate, aracytine ± alkylant et anthracycline - Prévention ou traitement d'une localisation neuro-méningée : **injection intrathécale de chimiothérapie** - **Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques** en 2nd intention (rechute) ou en 1ère intention si mauvais pronostic ➙ Intensité de la polychimiothérapie : selon les caractéristiques immuno-phénotypiques, cytogénétiques et moléculaires, la corticosensibilité évaluée à J8 et la chimio-sensibilité ➙ Durée totale du traitement = **2 ans minimum** = - 6 à 8 mois de **traitement intensif IV** - 18 à 24 mois de **traitement d'entretien**, essentiellement oral		
Pronostic	- **> 80%** de **guérison**, jusqu'à 90-95% dans les formes les plus favorables		
	Facteurs pronostiques	- Caractéristique de la maladie : - **Leucocytose** dans les types B : péjorative si > 50 G/L - **Envahissement neuro-méningé** - **Immuno-phénotype** : phénotype T de moins bon pronostic - **Hyperploïdie** ou **translocation t(12,21)** : 50% des cas, bon pronostic - **Age** : pronostic sombre < 1 an, pronostic moins bon chez l'adolescent - **Réponse au traitement** : - **Corticosensibilité à J8** (blastes périphériques < 1 G/L) - **Rémission cytologique en fin d'induction** - **Maladie résiduelle à 1 et 2 mois** au myélogramme (1er facteur pronostique)	

LYMPHOME

= Lymphome de Hodgkin ou non hodgkinien : fréquemment de haut grade

LYMPHOME NON HODGKINIEN

Lymphome lymphoblastique	= Généralement **type T**, plus rarement **immature B** - **Symptomatologie médiastinale** ++ : **dyspnée, toux sèche, syndrome cave supérieur** - **ADP cervicale** isolée, **tumeur ORL** - **Localisation osseuse** ou **sous-cutanée** (lignée B)
Lymphome de Burkitt	= Lymphome B mature - **Symptomatologie abdominale** : constipation, invagination intestinale aiguë, occlusion - **ADP cervicale**, **tuméfaction maxillaire, signes neurologiques** - **Réarrangement c-myc** constant : **translocation (2;8), t(8;14)** ou **t(8;22)** → 90% de guérison sous chimiothérapie
Lymphome anaplasique	= Rare chez l'enfant - **Atteinte ganglionnaire périphérique**, **médiastinale, osseuse, abdominale** - **Signes généraux** fréquent : AEG, fièvre, perte de poids - Manifestations cutanées, pulmonaires - Cytohistologie = **CD30+**, cytogénétique = **translocation (2;5)** impliquant le **gène ALK** → 75% de guérison sous chimiothérapie
Bilan	- **Ponction-biopsie ganglionnaire** : diagnostic - **Myélogramme** systématique (toujours dans 2 territoires de moelle osseuse) - **Ponction lombaire** systématique → Classification : **stade de Murphy**
TTT	- Traitement uniquement par **chimiothérapie** → Guérison > 85%

LYMPHOME DE HODGKIN

= Rare < 2 ans, plus fréquemment chez l'adolescent ++	
C	→ Forme localisée plus fréquente - **ADP**, souvent cervicale - Parfois **ADP multiples** : axillaire, sus-claviculaire, médiastinale - **Signes généraux** : fièvre, prurit, amaigrissement
PC	- Bilan d'extension : **PET-scan** systématique - **Classification d'Ann-Arbor**
TTT	- **Chimio-radiothérapie** (↘ chez l'enfant) - **Evaluation TEP** après 2 cures → Guérison > 90%